

Vasculaire effecten van psychofarmaca

Focus op antipsychotica en antidepressiva

Dr. Arne Risselada

Ziekenhuisapotheker-epidemioloog-klinisch farmacoloog

www.expertisecentrumpsychofarmacologie.nl



Disclosure

(potentiële) belangenverstremgeling	Nee
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Nee
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	Nee



Ruwe/arbitraire indeling antipsychotica

- Klassieke antipsychotica (1^e generatie)
 - *Haloperidol, zuclopentixol, pimozide o.a.*
- Atypische antipsychotica (2^e generatie)
 - *Risperidon, olanzapine, quetiapine, clozapine ('pines')*
 - *Aripiprazol, brexpiprazol, cariprazine (partieel agonisten (3^e generatie))*



Farmacologische verschillen antipsychotica

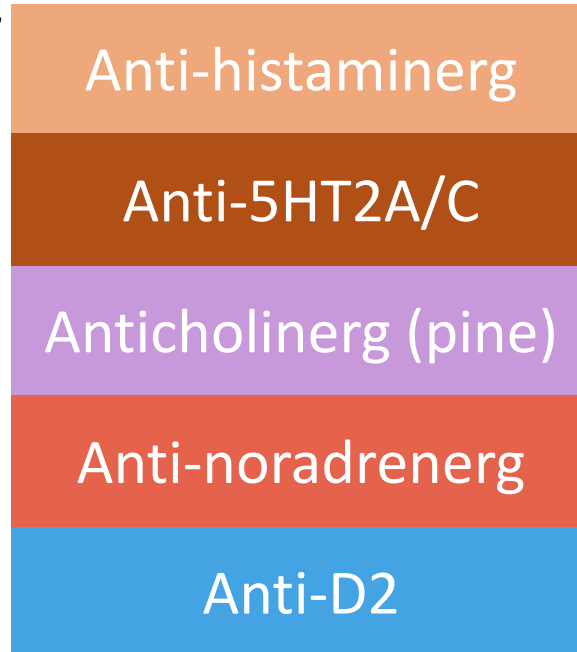
'Klassieke antipsychotica'



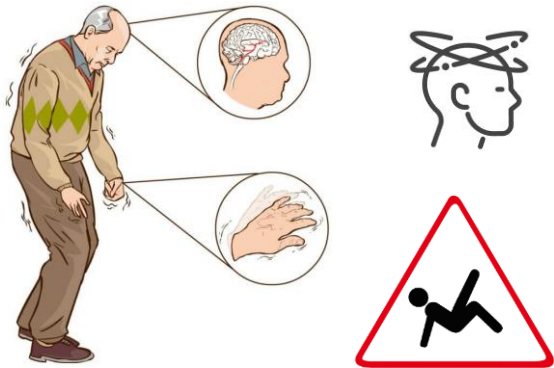
'risperidon'



'Atypische antipsychotica'



'Partieel agonisten'



Wilhelmina Ziekenhuis Assen

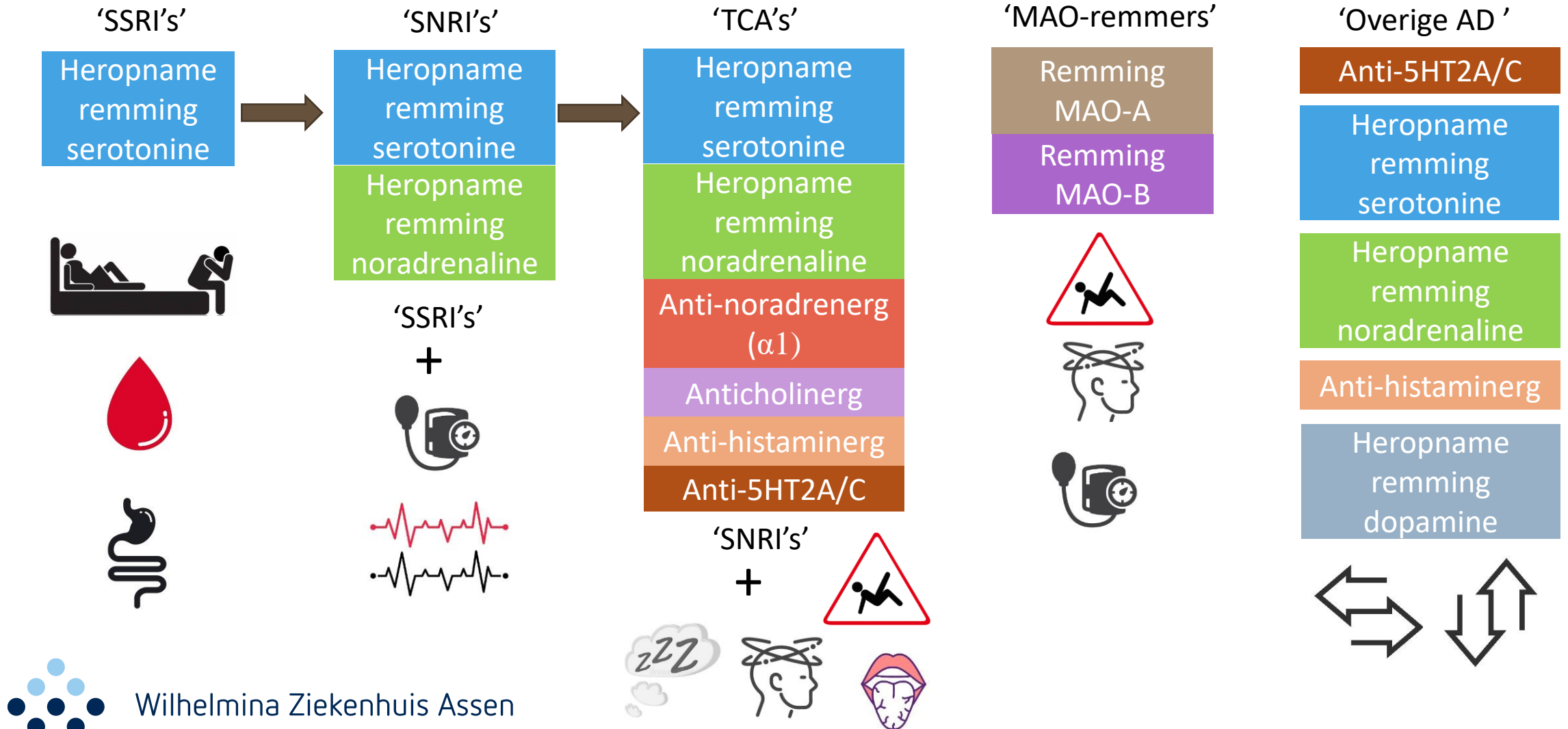


Indeling in groepen; antidepressiva

Selectieve Serotonine heropname remmers (SSRI's)	Serotonine Noradrenaline heropname remmers (SNRI's)	Tricyclische antidepressiva	MAO-remmers	Overige
Citalopram	Duloxetine	Amitriptyline	Fenelzine	Agomelatine
Escitalopram	Venlafaxine	Clomipramine	Moclobemide	Bupropion
Fluoxetine		Dosulepine	Tranlycypromine	Esketamine
Fluvoxamine		Doxepine		Mianserine
Paroxetine		Imipramine		Mirtazapine
Sertraline		Maprotiline		Trazodon
		Nortriptyline		Hypericum Extract
				Vortioxetine



Farmacologische verschillen antidepressiva



Relevante aangrijpingspunten HVZ 1

- Door directe (farmacologische) effecten
 - *Antipsychotica*
 - α_1 -blokkade: orthostase, CVA (?)
 - M_{1-3} -blokkade: tachycardie
 - $5HT_2$ -blokkade: DVT/LE?
 - *Antidepressiva*
 - Heropnameremming serotonine: trombocytenuitremming
 - Heropnameremming noradrenaline: hypertensie, tachycardie
 - Heropnameremming dopamine: hypertensie, tachycardie
 - M_{1-3} -blokkade: tachycardie
 - $5HT_2$ -blokkade: DVT/LE?
 - α_1 -blokkade: orthostase



CVA – risico antipsychotica

- Alle antipsychotica
 - RR ca. 1.5-2
 - Verschil 2^e en 1^e gen?
 - Wisselt per studie
 - OR 1^e gen 1.49 (1.24-1.77) vs. OR 2^e gen 1.31 (0.74-2.3) (Hsu 2017)
- Belangrijkste verklaring voor hogere mortaliteit bij antipsychotica
- Risicofactoren/confounding van belang!
 - O.a. dementie, leeftijd, AF, HT, CVA in VG



CVA-timing

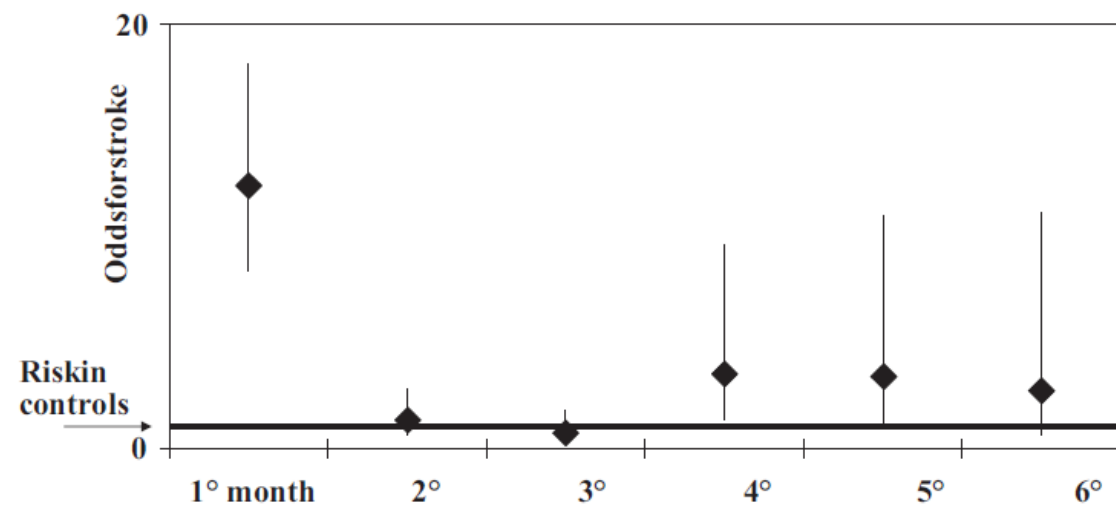


Figure 1 Risk for stroke in patients taking an antipsychotic and controls in the first 6 months of treatment. Logistic regression analysis.

Sacchetti E. J Psychopharm 2009



Relevante aangrijpingspunten HVZ 2

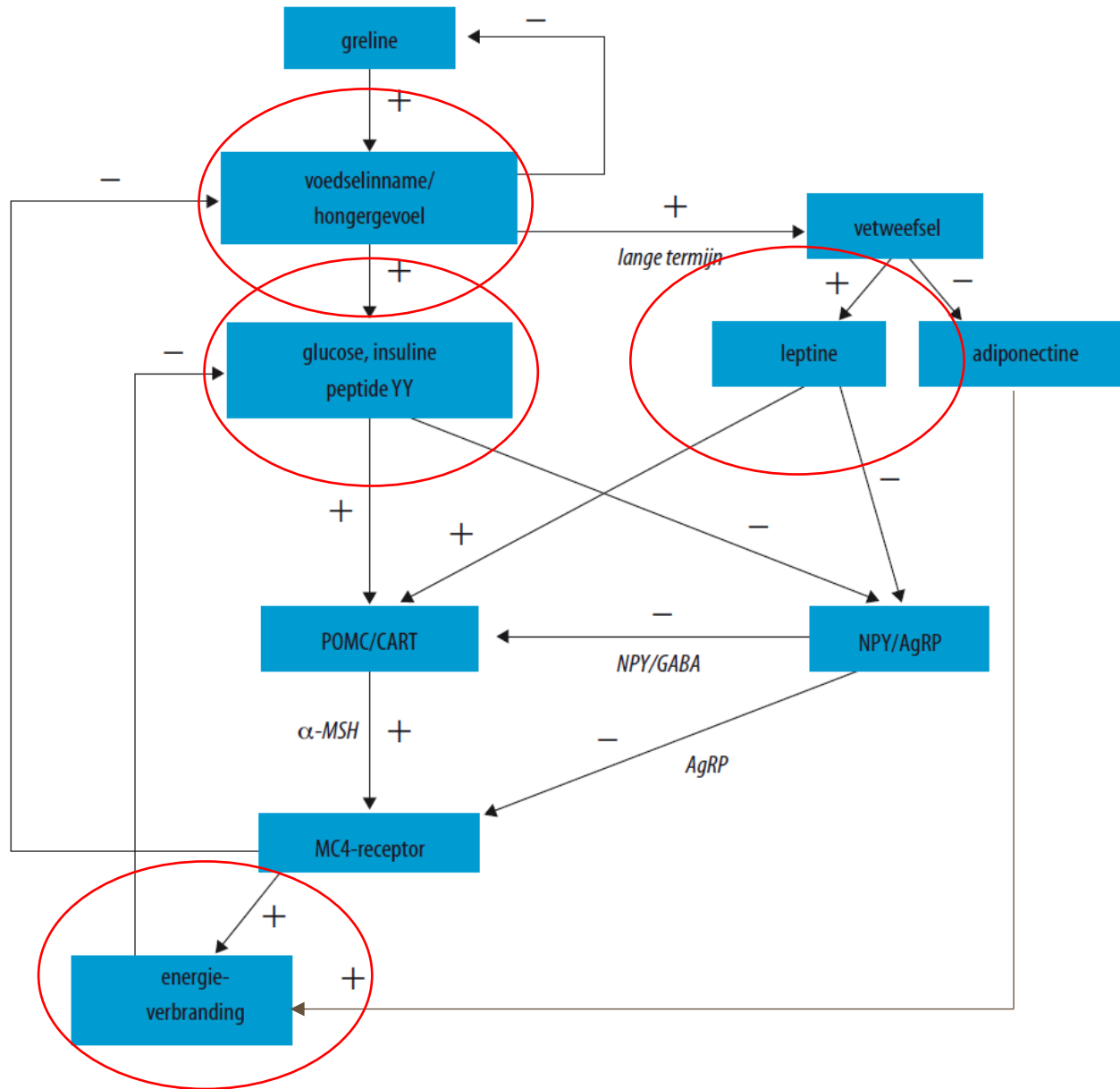
- Door 'indirecte' (farmacologische) effecten
 - *Gewichtstoename*
 - *Metabool syndroom*
- M.n. bij (2^e generatie/atypische) antipsychotica
- Maar ook bij antidepressiva! (mirtazapine/TCA's m.n.)



De boosdoeners; 5HT_{2c}- en H₁-blokkade




Hoe dan? *Gewichtsregulerend systeem*



Figuur 1 Gewichtsregulerend systeem.³⁻⁶
POMC pro-opiomelanocortine, CART cocaïne-amfetamine-gereguleerde transcriptie, MC melanocortine, NPY neuropeptide Y, AgRP agouti-gerelateerd peptide, α-MSH melanocyststimulerend hormoon, + stimulerend, - remmend.

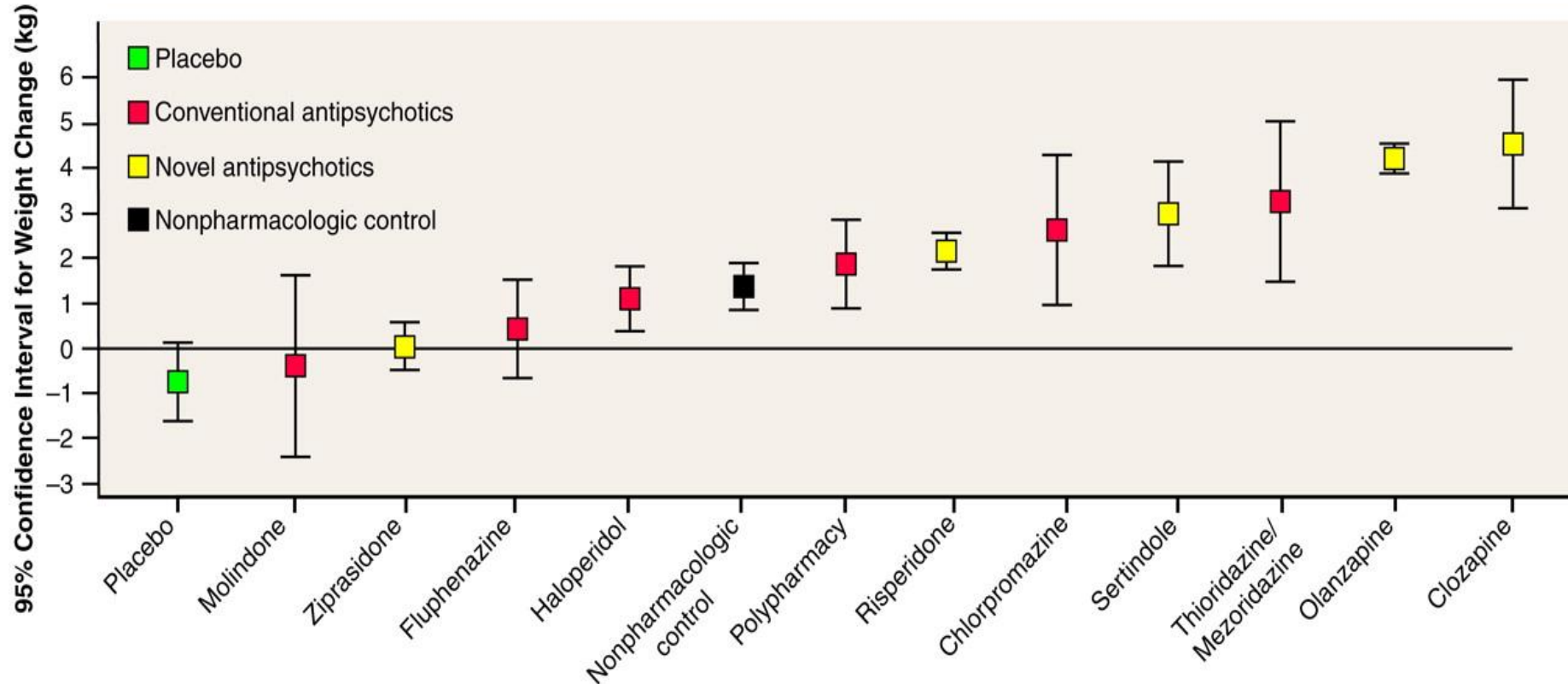




Metabole stoornissen evenaren mogelijk het gedaalde
suïciderisico (preventie 492 doden per 100.000
patiënten) als gevolg van de behandeling met
antipsychotica



Gewichtstoename in 1^e 10 weken antipsychotica



Gewichtstoename antipsychotica

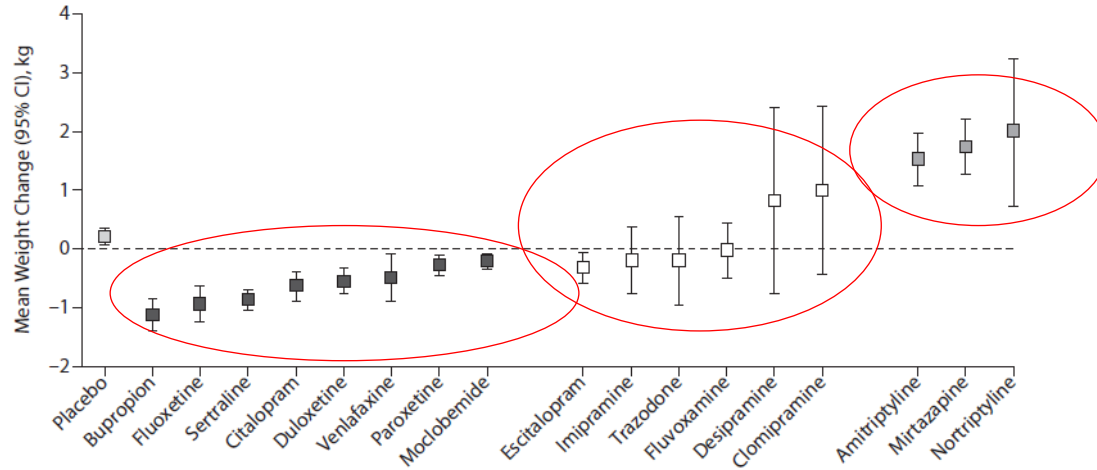
Therapeutische mogelijkheden

- Niet-medicamenteus (leefstijl)
- Switch naar gunstiger middel
 - Alles is beter dan een 'pine'
- Additie aripiprazol
- Additie metformine 2dd500-1000 mg
- Additie topiramaat
- Bupropion/naltrexon?
- GLP1-agonist (semaglutide/liraglutide)?



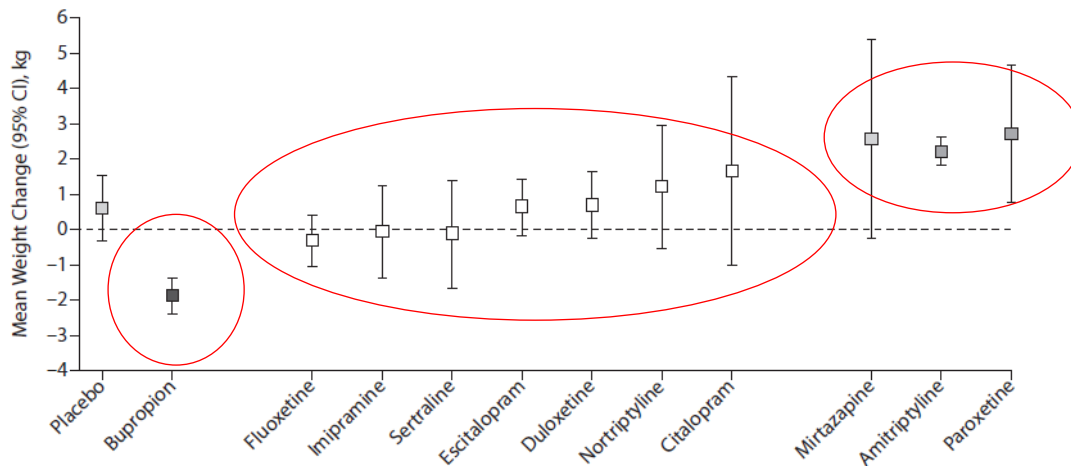
Gewichtstoename/afname antidepressiva

Figure 2. Weight Change During Acute Treatment With Different Antidepressants^a



^aFilled squares indicate a significant effect.

Figure 3. Weight Change During Maintenance Treatment With Different Antidepressants^a



^aFilled squares indicate a significant effect.

Onderliggende aandoening...

Serretti 2010.

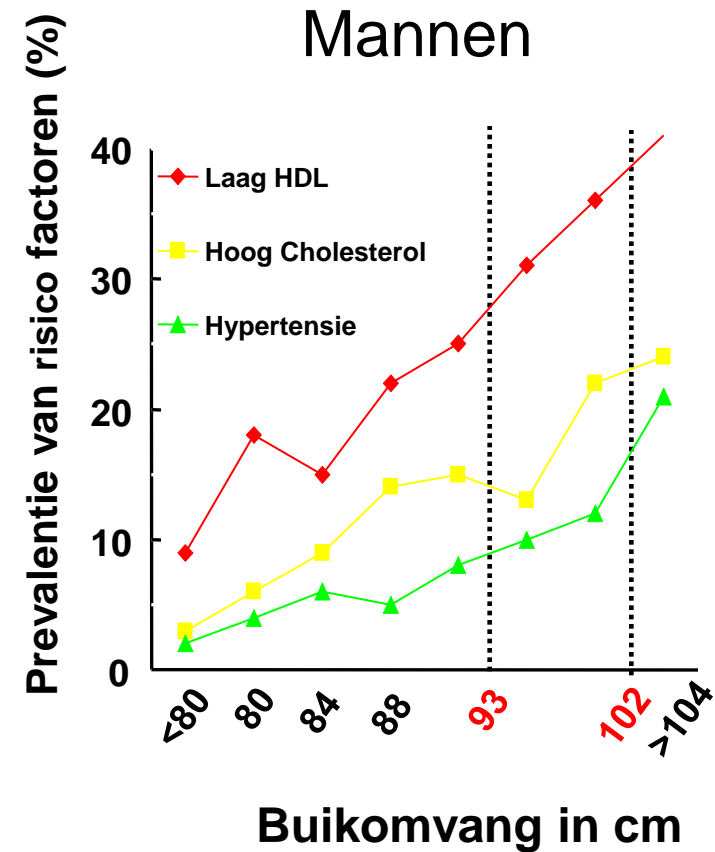
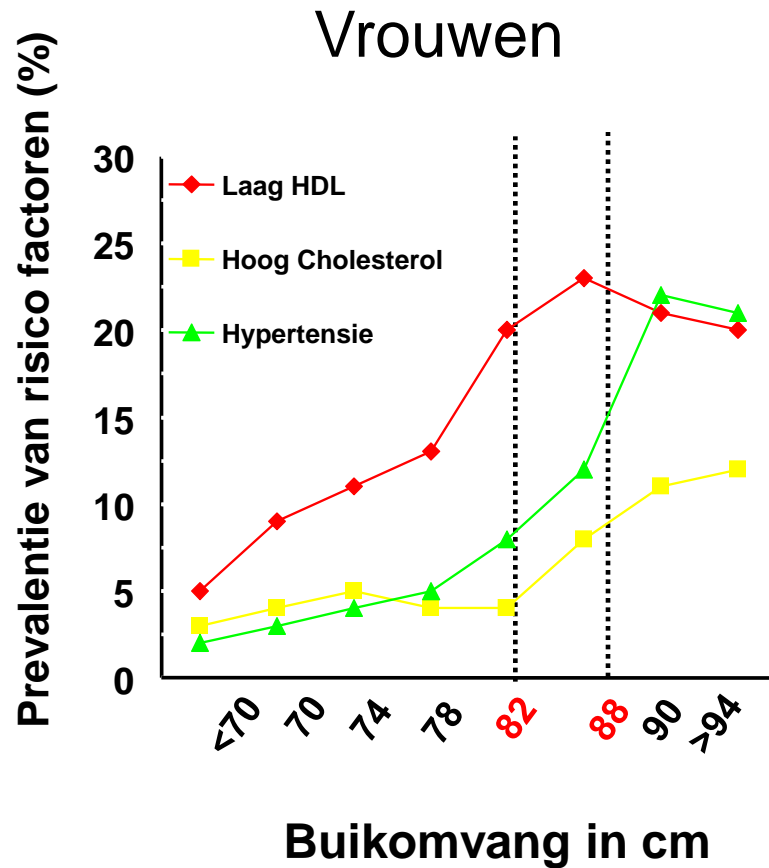
Het Metabool syndroom (NCEP ATP III)

Diagnose bij 3 of meer van onderstaande gegevens :

Risico Factor	Man	Vrouw
Nuchter glucose	≥ 6.1 mmol/l	≥ 6.1 mmol/l
Taille omtrek	> 102 cm	> 88 cm
Triglyceriden	≥ 1.7 mmol/l	≥ 1.7 mmol/l
HDL-cholesterol	< 1.0 mmol/l	< 1.3 mmol/l
Bloeddruk	$\geq 130/85$ mm Hg	$\geq 130/85$ mm Hg



Relatie buikomvang en metabole risicofactoren



Prevalentie risicofactoren MetSyn

Risico Factor	Schizofrenie	Bipolair	Depressie
Nuchter glucose	19,5%	11,4%	18,8%
Taille omtrek	49,4%	48,7%	38%
Triglyceriden	39,3%	39,3%	30,1%
HDL-cholesterol	42,6%	42,1%	31,1%
Bloeddruk	38,7%	47,1%	36,7%
MetSyn	32,8%	37,3%	29,7%



Cardiovasculaire risicoschatting...

- Hoe?
 - *MetS? Framingham? SCORE (NHG)? Modified SCORE? PRIMROSE desk? PRIMROSE lipid?*
 - *Inschatting zeer variabel..*
- SCORE + 20 jaar?



Wordt er nu wat aan gedaan?

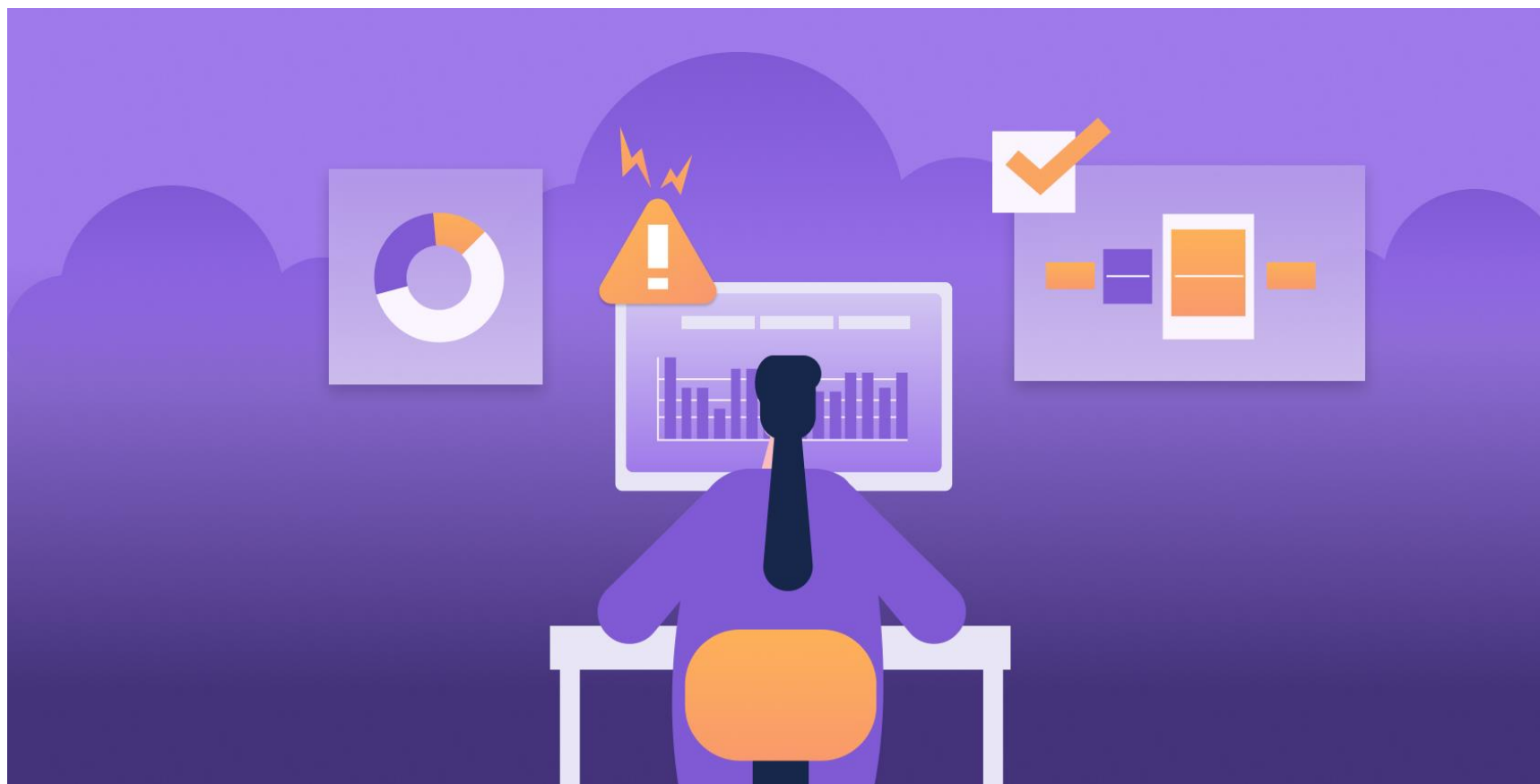
Behandeling aanwezig:

- Hoge bloeddruk: 31.3%
- Verlaagd HDL: 20.5%
- Verhoogde triglyceriden: 0%
- Verhoogd nuchter glucose: 52%

- Overall MetSyn: 41.4%



Goede monitoring en opvolging cruciaal!



Vragen?

